

Zespół wczesnej repolaryzacji a zagrożenie nagłym zagonem sercowym A.D. 2012. Czy tak naprawdę zespół wczesnej repolaryzacji czy może zespół późnej depolaryzacji?

Early repolarisation syndrome and sudden cardiac death A.D. 2012.

Early repolarisation or delayed depolarisation syndrome?

Piotr Kukla¹, Marek Jastrzębski², Marek Kuch³

¹Oddział Internistyczno-Kardiologiczny, Szpital Specjalistyczny, Gorlice

²Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Szpital Uniwersytecki, Kraków

³Zakład Niewydolności Serca i Rehabilitacji Kardiologicznej, Katedra Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Mazowiecki Szpital Wojewódzki, Warszawa

Abstract

Early repolarisation syndrome (ERS) appears in 2–7% of general population, mainly seen in young men, athletes and blacks. Recent publications change the benign character of ERS. It was suggested that ERS can be associated with sudden cardiac death, idiopathic ventricular fibrillation. This article described history and evolution of ERS.

Key words: early repolarisation syndrome, sudden cardiac death, J wave

Kardiol Pol 2012; 70, 4: 414–419

WSTĘP

W ostatnim czasie pojawiło się wiele sprzecznych opinii na temat zespołu wczesnej repolaryzacji (ERS). Od pierwszych opisów tego elektrokardiograficznego zjawiska w 1951 r. [1], z klinicznego punktu widzenia był to prawidłowy wariant EKG związany z dobrym rokowaniem. Po publikacji Haissaguerre'a i serii kolejnych prac okazało się, że ERS może mieć związek z występowaniem nagłego zgonu sercowego (SCD) oraz idiopatycznego migotania komór (IVF) i nominować do tytułu „wilka przebranego w owczą skórę” [2–5].

WCZESNA REPOLARYZACJA

Pojęcie „wczesna repolaryzacja” z punktu widzenia elektrofizjologii oznacza tylko wczesny okres procesu repolaryzacji, obejmujący cały, albo i niecały, odcinek ST. Nie ma punktu

odcinka i podziału między wczesną i późną repolaryzacją. Proces repolaryzacji komór rozpoczyna się, kiedy zakończył się proces depolaryzacji [6]. Surawicz i McFarlane [6] w swoich badaniach mianem „wczesna repolaryzacja” określają tylko odcinek ST niezależnie od jego przemieszczeń. Niestety ostatnio sporo zamieszania wynika z zamiennej stosowania pojęć związanych z określeniem tego, co nazywamy „wczesną repolaryzacją”. Po pierwsze, jest ono niewłaściwie używane jako synonim wklęsłego uniesienia ST (od uniesionego punktu J), po drugie, ostatnio także jako synonim zespołu wczesnej repolaryzacji, a po trzecie, również jako synonim zawężenia na zstępującym ramieniu załamka R! Jest to oczywiste źródło błędnej oceny EKG i utrudnia porozumiewanie się na szczeblu klinicznym. Proponuje się używać określenia „wczesna repolaryzacja” tylko i wyłącznie do sa-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Piotr Kukla, Oddział Internistyczno-Kardiologiczny, Szpital Specjalistyczny, ul. Węgierska 21, 38–300 Gorlice, tel: +48 18 35 53 415, e-mail: kukla_piotr@poczta.onet.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

mego obrazu EKG, natomiast jako „zespół wczesnej repolaryzacji” określać zespół objawów klinicznych w powiązaniu z obrazem EKG [7].

ZESPÓŁ WCZESNEJ REPOLARYZACJI — KONTROWERSJE WOKÓŁ DEFINICJI

Historia definicji zespołu wczesnej repolaryzacji

Definicja ERS ewoluowała z czasem. Pierwsze doniesienia o uniesieniu odcinków ST w nieuszkodzonym sercu, które imitują chorobę serca, pochodzą z 1936 r. [8]. Jednak pierwszy opis ERS zawarto w publikacji Granta i wsp. z 1951 r. [1]. Dziesięć lat później, w 1961 r., Wasserburger i Alt [9] zdefiniowali ERS jako wysokie odejście punktu J i uniesienie odcinka ST wynoszące 1–4 mm w stosunku do linii izoelektrycznej, czemu towarzyszy wklęsłe uniesienie odcinka ST i symetryczne załamki T (ryc. 1). Przez następne lata cały czas wiązano ERS z prawidłowym wariantem EKG, obserwując tego typu zmiany przede wszystkim u młodych, zdrowych mężczyzn, zwłaszcza czarnoskórych, oraz u sportowców. Mehta i wsp. [10] oraz Klatsky i wsp. [11] zmienili definicję ERS na uniesienie punktu J, które może przebiegać jako:

- powolne przejście końcowej fazy zespołu QRS w odcinek ST (*QRS slurring*);
- dodatnie wychylenie/zazębienie, określane mianem załamek J (*QRS notching/wave*), z towarzyszącym wklęsłym uniesieniem odcinka ST i wysokimi załawkami T w co najmniej 2 odprowadzeniach.

W 2007 r. kolejną modyfikację definicji ERS przedstawił Boineau [12]. Według niej mogą występować różne odmia-

ny ERS, a wspólną cechą jest powolne przejście lub zawężenie w miejscu połączenia zespołu QRS z odcinkiem ST, tworzące dodatnie zazębienie, nazywane załawką J. Załamek J może mieć różną lokalizację i dotyczyć różnych odprowadzeń, prezentować dobową zmienność, jeśli chodzi o jego występowanie, szerokość i wysokość, może zanikać w trakcie wysiłku. W odprowadzeniach, w których występuje załamek J, jest widoczne uniesienie odcinka ST. Jako pewien wariant może występować ujemny załamek T lub dodatkowo ujemny załamek T (głównie o osób rasy czarnej). Zespół QRS i odstęp QTc mogą mieć krótszy czas trwania [12]. Najczęściej zmiany występują w odprowadzeniach V_2 – V_5 , rzadziej w innych i wtedy o mniejszym nasileniu. Czasem widuje się odwzajemnione obniżenie odcinka ST w odprowadzeniu aVR i dynamiczne zmiany ST-T w kolejnych zapisach [13].

W 2008 r. Haissaguerre i wsp. [2] znów zredefiniowali ERS, używając sformułowania „wczesna repolaryzacja”, traktując ją jako uniesienie punktu J ≥ 1 mm w 2 sąsiadujących odprowadzeniach znad ściany dolnej lub bocznej, z załawką J o typie zazębienia lub o typie zwolnionego obniżania się końcowego odcinka załamek R w odcinek ST, niezależnie od obecności uniesienia odcinka ST (!) (ryc. 2, 3). Nowy ERS okazał się nie tak łagodną odmianą EKG, jak jego klasyczna postać.

Biorąc pod uwagę klasyczną definicję ERS wg Wasserburgera, częstość jego występowania w populacji ogólnej szacowano na 1–5% [9–11]. Natomiast wg definicji z 2008 r. w badaniach populacyjnych częstość występowania ERS określa się na 6–24% [14–16]. W populacji sportowców może sięgać do 40% [17], a u najwyższej klasy sportowców nawet do 89% [18].



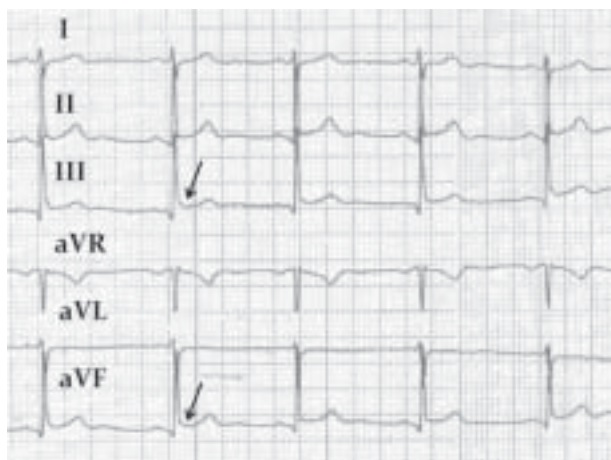
Rycina 1. Zespół wczesnej repolaryzacji wg klasycznej definicji Wasserburgera. Uniesienie punktu J z towarzyszącym uniesieniem odcinka ST w odprowadzeniach: I–III, aVF, V_2 – V_6 — maksymalnie 4 mm w odprowadzeniu V_3 . Obniżenie odcinka ST w odprowadzeniu aVR. Uniesienia odcinka ST o charakterze wklęsłym, szybko wstępującym ku górze. Załamek J o typie zwolnionego obniżania się końcowego odcinka załamek R w odcinek ST

Załamek J, czyli koń trojański w definicji zespołu wczesnej repolaryzacji

Od lat miejsce połączenia zespołu QRS i odcinka ST określa się jako punkt J (z ang. *junction*); tą literą nazwano też widoczne niekiedy zawężenie w miejscu tego połączenia, czyli załamek J. Według Boineau [12] załamek J stanowi kluczową składową ERS, zarówno w formie powolnego przejścia (*slurring*), jak i zawężenia (*notching*) w miejscu połączenia zespołu QRS z odcinkiem ST.

Załamek J może mieć różną lokalizację, może dotyczyć różnych odprowadzeń, prezentować dobową zmienność kształtu (mieć różną szerokość i wysokość) lub zanikać w trakcie wysiłku. Czasem może przyjmować kształt kopuły lub wyraźnego dużego „garbu” [13]. Poza ERS załamek J może występować w schorzeniach:

- sercowych: ostrym niedokrwieniu mięśnia sercowego (zawał serca, dławica Prinzmetal’a, zapalenie osierdzia, zespół Brugadów);
- pozasercowych: hipotermia, hiperkalcemia, naczyniowe uszkodzenie mózgu, hipertonia, uszkodzenie rdzenia kręgowego prowadzące do uszkodzenia unerwienia współczulnego.



Rycina 2. Zespół wczesnej repolaryzacji w zakresie ściany dolnej z załamkiem J o typie zwolnionego obniżania się końcowego odcinka załamka R w odcinek ST (zaznaczone strzałkami w odprowadzeniach III i aVF)



Rycina 3. Zespół wczesnej repolaryzacji w zakresie ściany dolnej z załamkiem J o typie zazębienia (zaznaczone strzałkami w odprowadzeniach III i aVF)

Utożsamianie nieprawidłowego załamka J bez wklęsłego uniesienia odcinka ST z ERS prowadzi do opisanych poniżej licznych nieporozumień w zakresie interpretacji klinicznych.

DEPOLARYZACJA CZY REPOLARYZACJA — KONCEPCJE POCHODZENIA ZAŁAMKA J

„Teorię repolaryzacyjną” powstawania załamka J zaproponowali Antzelevitch i Yan [19, 20] na podstawie własnych badań doświadczalnych. Według niej przyczyną powstawania załamka J lub uniesienia punktu J jest charakterystyczny kształt potencjału czynnościowego w komórkach podnasierdziowych i śródmięśniowych typu „iglicy i kopuły”, związany z przejściowym prądem potasowym I_{to} we wczesnej fazie

plateau. Prąd I_{to} nie występuje we włóknach podwiersdziowych, co powoduje gradient napięć między warstwami mięśnia sercowego [19, 20]. Jednak koncepcję tę, przyjętą początkowo bez oporów, wydaje się podważać coraz więcej danych zarówno klinicznych, jak i doświadczalnych.

Przeglądając opublikowane dotychczas przypadki określone jako ERS, predysponujące do SCD czy IVF, uwagę przyciągają obrazy EKG związane w tych przypadkach z izolowanymi „załawkami J” bez wklęsłego uniesienia odcinków ST, wymagającymi różnicowania z zazębieniami na ramieniu zstępującego załamka R, najlepiej widocznymi w odprowadzeniach znad ściany dolnej, z bardzo często poszerzonymi zespołami QRS w tych odprowadzeniach. Przemawia to raczej za lokalnymi zaburzeniami przewodzenia i skłania bardziej ku teorii „zaburzeń depolaryzacji” niż „zaburzeń repolaryzacji” jako mechanizmów odpowiedzialnych za występowanie rzekomych „załawków J”.

W pierwszych doniesieniach dotyczących przypadków indukowania migotania komór przez nerw błędny opisywano wtórny „załamek r’” z uniesieniem odcinka ST (opisujący późniejszy załamek J, podobnie jak bracia Brugadaowie). Badacze japońscy wykazali na podstawie analizy map aktywacji i map izointegralnych oraz EKG o dużym wzmocnieniu, że załamki r’ są przejawem zwolnionego przewodzenia i wydłużenia depolaryzacji w drodze odpływu z prawej komory [21]. Te badania doświadczalne potwierdzono już w praktyce.

Aizawa i wsp. [22] zwrócili uwagę na związek między zazębieniem w terminalnej części zespołu QRS w odprowadzeniach dolno-bocznych a występowaniem IVF i zinterpretowali te zmiany jako zależne od bradykardii zaburzenia przewodzenia śródkomorowego [m.in. obecność późnych potencjałów (LP) w obrębie drogi odpływu z prawej komory].

Garg i wsp. [23] opisali przypadek 18-letniego mężczyzny z załamkiem J po nagłym zatrzymaniu krążenia z powodu migotania komór. Załamek J był widoczny w odprowadzeniach II, III, aVF, I, aVL i V_3-V_6 . Zazębienie końcowej części zespołu QRS wiązało się z LP uśrednionego EKG. Terapia chinidyną spowodowała normalizację końcowej części zespołu QRS, pacjent zmarł nagle po odstawieniu chinidyny.

W elektrokardiogramach opisywanych powyżej chorych są widoczne wyraźne zazębienia końcowej części ramienia zstępującego załamka R, z odcinkiem ST przebiegającym wręcz skośnie ku dołowi w przypadku Aizawy w odprowadzeniach II, III i aVF, V_4-V_6 [22], a w przypadku Garga z odcinkiem ST przebiegającym horyzontalnie w odprowadzeniach V_4-V_6 , i skośnie ku dołowi w odprowadzeniach I i aVL [23]. Horigome i wsp. [24] opisali współistnienie LP i wydatnego załamka J w odprowadzeniach I, aVL i V_3-V_6 u pacjenta, który zmarł nagle. Zmiany EKG dotyczące załamka J i kształtu zespołu QRS w tych trzech publikacjach były identyczne [22–24].

Należy zaznaczyć, że także Haissaguerre i wsp. [2] stwierdzili występowanie LP u 11% chorych z IVF. Wskazuje to na niejednorodność opisywanej przez nich grupy

pacjentów. W tej podgrupie prawdopodobnie ząębenia zespołu QRS są „pofragmentowanym” zespołem QRS wynikającym z lokalnych zaburzeń przewodzenia w zakresie ściany dolnej. Podkreśla taką możliwość Wellens w komentarzu redakcyjnym do artykułu Haissaguerre’a opublikowanego w NEJM [25].

Problem dwóch teorii „depolarizacyjnej” i „repolaryzacyjnej” jest szeroko dyskutowany ostatnio przy okazji zespołu Brugadów, gdzie również mamy do czynienia z występowaniem załamka J i uniesionego odcinka ST. Badacze z grupy samego Pedro Brugady, Sarkozy i wsp. [26] oraz Holendrzy z grupy słynnego Artura Wilde [27] wnioskuje, że elektrokardiograficzny typ 1 w zespole Brugadów jest wynikiem lokalnych zaburzeń depolarizacji i zwolnienia przewodzenia w końcowej fazie depolarizacji prawej komory. Kropkę nad „i” postawił wybitny azjatycki elektrofizjolog z Tajlandii, ekspert od zespołu Brugadów, Nademanee, w znakomitej metodologicznie i obrazowo przedstawionej pracy. Udowodnił, że elektrofizjologicznym mechanizmem odpowiedzialnym za występowanie uniesienia odcinka ST i punktu J w zespole Brugadów jest lokalne opóźnienie depolarizacji w warstwie podnasilrdziowej przedniej drogi odpływu z prawej komory [28].

Zespół wczesnej repolaryzacji a zagrożenie nagłym zgonem sercowym

Do 1984 r. wariant ERS dotyczący odprowadzeń V_1 – V_3 był uważany za odmianę prawidłowego EKG. Dopiero obserwacje Otto i wsp. [29] dotyczące współistnienia tego wariantu EKG z SCD w grupie imigrantów z południowo-wschodniej Azji, a następnie powiązanie tych zmian z SCD przez braci Brugadów w 1992 r. zmieniły wcześniejsze bagatelizowanie tego typu zmian [30]. W 2000 r. Gussak i Antzelevitch [31] na podstawie danych eksperymentalnych zasugerowali, że ERS nie powinien być uważany *a priori* za łagodny wariant EKG, natomiast w sytuacji zaistnienia pewnych warunków klinicznych sprzyjających uniesieniu odcinka ST może zwiększać zagrożenie arytmiczne.

W 2008 r. sprawdziły się wcześniejsze złowieszcze zapowiedzi dotyczące ERS. Wieloośrodkowe badanie zainicjowane przez Haissaguerre’a i wsp. [2] pokazało po raz pierwszy związek ERS z zagrożeniem SCD. U chorych z IVF zaobserwowano znamienne częstsze występowanie ERS w zakresie ściany dolno-bocznej niż w grupie kontrolnej (31% v. 6%) [2]. W tym samym numerze NEJM podobne dane przedstawili Nam i Antzelevitch [4], obserwując 15 koreańskich chorych z IVF, stwierdzając ERS u 60% z nich. Nie trzeba było długo czekać na kolejne publikacje. Jeszcze w 2008 r. badacze izraelscy z grupy Viskina pokazali, że wśród chorych z IVF znacznie częściej występuje uniesienie punktu J niż w grupie kontrolnej (42% v. 13%), różnica dotyczyła odprowadzeń znad ściany dolnej (27% v. 8%) oraz odprowadzeń I, aVL (13% v. 1%), nie dotyczyła natomiast odprowadzeń bocznych V_4 – V_6 (6,7% v. 7,3%) [3].

W dużym, 10-tysięcznym fińskim populacyjnym badaniu Tikkanena i wsp. [5] ERS występował z częstością 5,8%. Uniesienie punktu J ≥ 1 mm nad ścianą dolną wiązało się z ryzykiem zgonu sercowego, natomiast uniesienie punktu J > 2 mm nad ścianą dolną prawie 3-krotnie zwiększało ryzyko zgonu arytmicznego [5]. Niemieckie badanie KORA/MONICA przeprowadzono, analizując EKG 1945 osób w wieku 35–74 lat, w obserwacji średnio 18,9 roku. Częstość występowania ERS wynosiła 13,1% i wiązał się on ze zwiększoną śmiertelnością całkowitą i sercowo-naczyniową, z wyraźną tendencją w grupie osób młodszych, głównie mężczyzn. Zespół wczesnej repolaryzacji w zakresie ściany dolnej zwiększał 3-krotnie ryzyko zgonu dla obu płci i 4-krotnie dla mężczyzn w wieku 35–54 lat [14]. Analiza badania ARIC przeprowadzonego w grupie 15 141 osób w średnim wieku 45–64 lat pokazała, że uniesienie punktu J ≥ 1 mm w jakimkolwiek odprowadzeniu obserwowano u 12,3% osób. Uniesienie punktu J wiązało się ze zwiększonym ryzykiem SCD u osób rasy białej i u kobiet [15]. Haruta i wsp. [16] w badaniu populacji japońskiej, zaobserwowali, że ERS zwiększał ryzyko SCD prawie 2-krotnie, ale zmniejszał ryzyko śmierci sercowej. Z kolei Uberoi i wsp. [32] w dużej 29-tysięcznej populacji bezobjawowych osób, obserwowanych przez średnio 7,6 roku, z izolowanym uniesieniem odcinka ST nie wykazali związku ze zwiększonym ryzykiem SCD. Uniesienie odcinka ST w zakresie odprowadzeń dolnych i/lub bocznych nie tylko nie zwiększało ryzyka SCD, ale nawet wykazywało korzystny trend w kierunku zmniejszenia śmiertelności. Podobne wyniki uzyskali Adhikarla i wsp. [33], którzy pokazali, że obecność ERS wiązała się nie ze zwiększoną, ale ze zmniejszoną śmiertelnością sercowo-naczyniową. U 62% osób w ciągu 10 lat obserwacji cechy ERS ustąpiły.

Jak widać, na podstawie opublikowanych dotychczas badań, u pacjentów z IVF znacznie częściej obserwuje się nieprawidłowy załamek J. Natomiast w badaniach obserwacyjnych, populacyjnych istnieją rozbieżne wyniki co do znaczenia prognostycznego ERS. Może to wynikać, po pierwsze, z zastosowania różnych definicji zespołu (jedne badania definiują ERS tylko jako uniesienie odcinka ST czy punktu J, inne badania definiują zespół jako załamek J niezależnie od zmian odcinka ST), po drugie, z różnych grup wiekowych ocenianych w tych badaniach (młodsze grupy wiekowe, zdrowsze, starsze grupy wiekowe z częstszym występowaniem np. choroby wieńcowej), po trzecie, z różnej proporcji w tych badaniach grup rasowych.

„ZŁOŚLIWA” I „ŁAGODNA” FORMY ZESPOŁU WCZESNEJ REPOLARYZACJI

Forma „złośliwa” zespołu wczesnej repolaryzacji związana z nagłym zgonem sercowym

Tikkanen i wsp. [34] wykazali związek między ERS a SCD jedynie wtedy, kiedy ERS towarzyszyło poziome lub skośne ku dołowi obniżenie odcinka ST. Co ciekawe, ten „złośliwy” typ ERS wiązał się ze starszym wiekiem, częstszym

występowaniem choroby wieńcowej i dłuższym czasem trwania zespołu QRS. Zgodne z powyższymi wyniki przedstawili Rosso i wsp. [35]. Obecność załamka J w kombinacji z horyzontalnym/skośnym ku dołowi odcinkiem ST wiązał się z występowaniem IVF i zwiększał to ryzyko prawie 14-krotnie!

Odpowiadając na pytanie, jakie cechy ERS sformułowane przez Haissaguerre'a i przyjęte przez innych badaczy, mają związek z SCD, należy wymienić:

- uniesienie punktu J > 2 mm w zakresie ściany dolnej [5];
- odcinek ST przebiegający horyzontalnie lub skośnie w dół [34, 35];
- poszerzenie zespołu QRS nad ścianą dolną [34].

Forma „łagodna” zespołu wczesnej repolaryzacji

Z prac Tikkanena i wsp. [34] oraz Rosso i wsp. [35] wynika, że za formą „łagodną” ERS przemawia klasyczny typ, z odcinkiem odcinka ST, wklęsłym i szybko unoszącym się ku górze. Ten typ wiązał się z młodszym wiekiem, cechami przerostu lewej komory w EKG, niższym ciśnieniem tętniczym i niższą akcją serca, aktywniejszym trybem życia oraz skróceniem odstępu QTc [34].

PODSUMOWANIE

Jak wynika z przeglądu literatury, definicja ERS uległa znacznej ewolucji w ciągu ostatnich 60 lat. Ostatnio zaproponowana i użyta przez Haissaguerre'a oraz powielana przez kolejnych badaczy definicja ERS, określona przez nich nawet skrótem „wczesna repolaryzacja”, spowodowała sporo zamieszania w terminologii elektrokardiograficznej, a tym samym w prawidłowej komunikacji klinicznej. Zaczęto niewłaściwie interpretować „wczesną repolaryzację”, nawet jako sam załamek J bez zmian odcinka ST (!) oraz identyfikować „pofragmentowany” zespół QRS jako „wczesną repolaryzację”. Natomiast liczne prace wykazują związek zawężeń zespołu QRS (w tym zlokalizowanych na ramieniu zstępującym załamków R i identyfikowanych z załawkami J) z obecnością LP. Takie zmiany powinno się określać jako fragmentację zespołu QRS, a nie jako załamek J. Szczególnie, jeśli tego typu zmiany dotyczą ramienia zstępującego załamka R, w zakresie ściany dolnej, bocznej lub dolno-bocznej. Obraz ten nie powinien być utożsamiany i nie ma nic wspólnego z klasycznym ERS. Należy podkreślić, że patrząc przez pryzmat nieporozumień i nieścisłości związanych chociażby z definicją ERS, która ulegała ostatnio modyfikacjom przez wybitnych ekspertów, konieczna jest jednak rozważa i krytycyzm w trakcie zapoznawania się z nowymi rewelacjami.

Po dokonaniu aktualnego przeglądu piśmiennictwa należy stwierdzić, że załamek J jest najprawdopodobniej wyrazem zaburzeń depolaryzacji, a nie repolaryzacji komór. Wydaje się racjonalne stworzyć konsensus dotyczący jednolitego nazewnictwa i ustalenia jednolitej definicji ERS oraz odróżnienia ERS od zespołów klinicznych przebiegających z SCD

i/lub IVF oraz fragmentacją zespołów QRS w odprowadzeniach dolno-bocznych.

Podziękowania

Autorzy pracy pragną podziękować Pani Profesor Barbarze Dąbrowskiej za cenne uwagi oraz pomoc przy pisaniu artykułu.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Grant RP, Estes EH, Doyle JT. Spatial vector electrocardiography: the clinical characteristics of S-T and T vectors. *Circulation*, 1951; 3: 182–197.
2. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2016–2023.
3. Rosso R, Kogan E, Belhassen B et al. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1231–1238.
4. Nam GB, Kim YH, Antzelevitch C. Augmentation of J waves and electrical storms in patients with early repolarization. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2078–2079.
5. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila J et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2529–2537.
6. Surawicz B, McFarlane P. Inappropriate and confusing electrocardiographic terms j-wave syndromes and early repolarization. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 1584–1586.
7. Marguez MF. New observation on the early repolarization syndrome. *Heart Rhythm*, 2012; 9: 84–85.
8. Shipley RA, Hallaran WR. The four lead electrocardiogram in 200 normal men and women. *Am Heart J*, 1936; 11: 325–345.
9. Wasserburger R, Alt W. The normal RS-T segment elevation variant. *Am J Cardiol*, 1961; 8: 184–192.
10. Mehta M, Jain AC, Mehta A. Early repolarization. *Clin Cardiol*, 1999; 22: 59–65.
11. Klatsky AL, Oehm R, Cooper RA, Udaltsova N, Armstrong MA. The early repolarization normal variant electrocardiogram: correlates and consequences. *Am J Med*, 2003; 115: 171–177.
12. Boineau JP. The early repolarization variant — an ECG enigma with both QRS and J-STT anomalies. *J Electrocardiol*, 2007; 40: e1–e10.
13. Gussak I, George S, Bojovic B, Vajdic B. ECG phenomenon of the early repolarization in the 21 century. *Ind Pac Electrophysiol J*, 2008; 8: 149–157.
14. Sinner MF, Reinhard W, Muller M et al. Association of early repolarization pattern on ECG with risk of cardiac and all-cause mortality: a population-based prospective cohort study (MONICA/KORA). *PLoS Med*, 2010; 7: e1000314.
15. Olson KA, Viera AJ, Soliman EZ, Crow RS, Rosamond WD. Long-term prognosis associated with J-point elevation in a large middle-aged biracial cohort: the ARIC study. *Eur Heart J*, 2011; 32: 3098–3106.
16. Haruta D, Matsuo K, Tsuneto A et al. Incidence and prognostic value of early repolarization pattern in the 12-lead electrocardiogram. *Circulation*, 2011; 123: 2931–2937.
17. Rosso R, Adler A, Halkin A, Viskin A. Risk of sudden death among young individuals with J waves and early repolarization: putting the evidence into perspective. *Heart Rhythm*, 2011; 8: 923–929.
18. Bianco M, Bria S, Gianfelici A et al. Does early repolarization in the athlete have analogies with the Brugada syndrome? *Eur Heart J*, 2001; 22: 504–510.

19. Antzelevitch C, Yan G-X. J wave syndromes. *Heart Rhythm*, 2010; 7: 549–558.
20. Yan G-X, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation*, 1996; 93: 372–379.
21. Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M et al. Idiopathic ventricular fibrillation induced by vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation*, 1997; 95: 2277–2285.
22. Aizawa Y, Tamura M, Chinushi M et al. Idiopathic ventricular fibrillation and bradycardia-dependent intraventricular block. *Am Heart J*, 1993; 68: 1473–1474.
23. Garg A, Finneran W, Feld GK. Familial sudden cardiac death associated with a terminal QRS abnormality on surface 12-lead electrocardiogram in the index case. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1998; 9: 642–647.
24. Horigome H, Shigeta O, Kuga K et al. Ventricular fibrillation during anesthesia in association with J waves in a left precordial leads in a child with coarctation of the aorta. *J Electrocardiol*, 2003; 36: 339–343.
25. Wellens HJ. Early repolarization revisited. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2063–2065.
26. Sarkozy A, Chierchia G-B, Paparella G et al. Inferior and Lateral electrocardiographic repolarization abnormalities in Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009; 2: 154–161.
27. Postema PG, van Dessel PF, Kors JA. Local depolarization abnormalities are the dominant pathophysiologic mechanism for type 1 electrocardiogram in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 789–797.
28. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation*, 2011; 123: 1270–1279.
29. Otto CM, Tauxe RV, Cobb LA et al. Ventricular fibrillation causes sudden death in southeast asian immigrants. *Ann Intern Med*, 1984; 101: 45–47.
30. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 1992; 20: 1391–1396.
31. Gussak I, Antzelevitch C. Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanism. *J Electrocardiol*, 2000; 33: 299–309.
32. Uberoi A, Jain NA, Perez M et al. Early repolarization in ambulatory clinical population. *Circulation*, 2011; 124: 2208–2214.
33. Adhikarla C, Boga M, Wood AD, Froelicher VF. Natural history of the electrocardiographic pattern of early repolarization in ambulatory patients. *Am J Cardiol*, 2011; 108: 1831–1835.
34. Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O et al. Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation*, 2011; 123: 2666–2673.
35. Rosso R, Glikson E, Belhassen B et al. Distinguishing “benign” from “malignant early repolarization”: the value of the ST-segment morphology. *Heart Rhythm*, 2012; 9: 225–229.